

① **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Gebrauchsmusterschrift**
⑩ **DE 202 07 569 U 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 23 L 1/30
A 23 L 1/305
A 61 K 31/198

②① Aktenzeichen:	202 07 569.9
②② Anmeldetag:	14. 5. 2002
④⑦ Eintragungstag:	5. 12. 2002
④③ Bekanntmachung im Patentblatt:	16. 1. 2003

DE 202 07 569 U 1

⑦③ Inhaber:
Kyberg Pharma Vertriebs-GmbH & Co. KG, 82041
Oberhaching, DE

⑦④ Vertreter:
Beetz & Partner, 80538 München

⑤④ **Diätetische und pharmazeutische Zusammensetzungen**

⑤⑦ Zusammensetzung, insbesondere zur ergänzenden bi-
lanzierten Diät, auf der Basis von
(A) freien Aminosäuren,
(B) einem oder mehreren Vitaminen und
(C) einem oder mehreren Mineralstoffen,
dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (A) ent-
hält:

Arginin 0,5–5 g
Glutamin 0,5–5 g
Lysin 0,5–5 g
Cystein 0,05–3 g
Methionin 0,5–5 g
Glycin 0,1–5 g
Ornithin 0,5–10 g
Tryptophan 0,1–1,5 g
Asparaginsäure 0,5–10 g
Tyrosin 0,5–10 g
Threonin 0,5–5 g
Valin 0,5–10 g
Leucin 0,5–10 g
Isoleucin 0,5–10 g
Prolin 0,5–10 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabrei-
chenden Tagesdosis der betreffenden Aminosäure ent-
spricht.

DE 202 07 569 U 1

318-58.109G

14. Mai 2002

Kyberg Pharma Vertriebs-GmbH & Co. KG,
D-82041 Oberhaching

Diätetische und pharmazeutische Zusammensetzungen

Die Erfindung betrifft neuartige Zusammensetzungen zur diätetischen und pharmazeutischen Verwendung, besonders zur ergänzenden bilanzierten Diät, die insbesondere freie Aminosäuren sowie Vitamine und Mineralstoffe enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als oder für diätetische Mittel oder Arzneimittel.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung selbst sowie daraus erhältliche diätetische und pharmazeutische Zusammensetzungen eignen sich vor allem zum Ausgleich eines erhöhten Bedarfs an Aminosäuren, Vitaminen bzw. Mineralstoffen, der etwa gerontologisch, durch einseitige Ernährung oder durch endogene oder exogene Belastung hervorgerufen sein kann, und insbesondere zur Vorbeugung und zur Behandlung von Immundefiziten beliebiger Genese, besonders im Bereich des darmassoziierten Immunsystems, vor allem von Immunde-

fiziten, die nutritiv, durch Resorptionsstörungen und/oder durch Stoffwechselstörungen bedingt sind.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind primär für die orale Verwendung zur Unterstützung im Rahmen von therapeutischen Maßnahmen, insbesondere immuntherapeutischen Maßnahmen, in der Humandiätetik und in der Humantherapie vorgesehen, eignen sich jedoch auch für die orale veterinärdiätetische und veterinärmedizinische Verwendung.

Stand der Technik:

Kombinationspräparate zur Nahrungsergänzung bzw. für diätetische Zwecke, die Proteine, Vitamine und Mineralstoffe enthalten, sind bereits in großer Zahl bekannt. Zusammensetzungen, die Proteine als Aminosäurequelle enthalten, können allerdings bei Personen mit Verdauungsstörungen, Resorptionsstörungen oder Stoffwechselstörungen, z.B. bei Infektionskrankheiten, zu Unverträglichkeitsreaktionen führen.

Präparate mit Vitaminen und Mineralstoffen, die freie Aminosäuren enthalten, unterscheiden sich in ihrer physiologischen Wirkung grundlegend von Präparaten, deren Aminosäurequelle in Proteinform vorliegt.

Derartige Zusammensetzungen, die freie Aminosäuren, Vitamine und Mineralstoffe enthalten, sind ebenfalls bereits bekannt.

So ist beispielsweise in EP 0 665 012 eine antiallergische Zusammensetzung beschrieben, die als Nahrungsergänzungsmittel, pharmazeutisches Mittel und besonders als Mittel zur Kinderernährung vorgesehen ist.

Diese Zusammensetzung enthält, neben anderen Bestandteilen, Proteine, Vitamine und Mineralstoffe sowie Glutamin, das in Proteinform wie auch als freie Aminosäure eingesetzt werden kann, wobei speziell die antiallergische Wirkung von Glutamin auf die Differenzierung und Reifung der Schleimhaut des Verdauungstrakts bei Kindern im Vordergrund steht. Der Gehalt an freiem Glutamin beträgt mindestens 0,03 %, bezogen auf die Masse der gesamten Zusammensetzung. Weitere freie Aminosäuren sind bei dieser vorbekannten Zusammensetzung nicht vorgesehen. Aus Beispiel 1 dieser Druckschrift geht hervor, daß bei der Herstellung von in Oligopeptidform gebundenem Glutamin durch Proteolyse von Gluten die entstehenden freien Aminosäuren, wie Valin, Phenylalanin, Isoleucin, etc., durch Ultrafiltration vollständig von der Glutaminkomponente abgetrennt werden.

Aus WO 01/78532 sind ferner Zusammensetzungen zur Vorbeugung und Behandlung gastrointestinaler Störungen bekannt, die freie Aminosäuren mit einem Gehalt von etwa 9 bis 17 % Glutaminsäure, bezogen auf die Gesamtmasse der Zusammensetzung, enthalten und ferner neben anderem auch Vitamine und Mineralstoffe enthalten können. Im Hinblick auf die geringe thermische Stabilität von Glutamin sind Zusammensetzungen ohne Gehalt an Glutamin als bevorzugt angegeben.

Bei diesem Stand der Technik liegt das Gewicht allein auf einer speziellen Auswahl eines Aminosäureprofils, in dem, wie oben angegeben, Glutaminsäure mit einem hohen Anteil vertreten ist und durch das ein ausgewogenes Verhältnis zwischen dem Energiebeitrag der Aminosäuren und dem Gesamtenergiegehalt der Zusammensetzung erzielt werden soll.

WO 01/78532 enthält jedoch keine Lehre, die sich auf die Kombination eines in spezieller Weise ausgewählten Aminosäureprofils mit spe-

ziell ausgewählten Profilen an Vitaminen und an Mineralstoffen bezieht.

Dementsprechend sind lediglich die Einzelwirkungen der betreffenden Stoffklassen bekannt. So ist beispielsweise bekannt, daß Vitamine wie auch Mineralstoffe, d.h. Makroelemente und Mikroelemente bzw. Spurenelemente, jeweils das Immunsystem in gewissem Umfang positiv beeinflussen können. Im Vordergrund stehen dabei eine Verbesserung der Aktivität der T- und der B-Zellen sowie der Phagocytoseaktivität. Ferner ist bekannt, daß einzelne Aminosäuren in hoher Dosierung (mehr als 20 g/d) unter klinischen Bedingungen bei enteraler wie auch parenteraler Verabreichung zu bestimmten immunstimulierenden Effekten führen. Zu nennen sind hier in erster Linie Arginin und Glutamin.

Diese Aminosäuren werden besonders bei schweren katabolen Zuständen, d.h. etwa bei Kachexie, schweren Infektionen oder Verbrennungen, sowie adjuvant in der AIDS-Therapie eingesetzt.

Vitamine und Mineralstoffe einschließlich der Spurenelemente wirken andererseits in erster Linie auf das lymphatische System.

Erfindung:

In klinischen Versuchen zeigte sich nun im Rahmen der Erfindung überraschenderweise, daß die Kombination eines bestimmten Aminosäureprofils mit einem bestimmten Vitaminprofil und einem bestimmten Mineralstoffprofil besonders das darmassoziierte Immunsystem positiv zu beeinflussen vermag.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde anhand von medizinischen, diagnostischen und ernährungsphysiologischen Untersuchungen überraschend festgestellt, daß die erfindungsgemäße Zusammen-

setzung, insbesondere eine Zusammensetzung mit einem sehr speziellen Profil hinsichtlich Art und Menge an freien Aminosäuren, Vitaminen und Mineralstoffen, ggf. mit zusätzlichen sekundären Wirkstoffen, zu einer ausgeprägten immunogenen Wirkung führt, die aus der im Prinzip bekannten Wirksamkeit der Einzelkomponenten in keiner Weise abgeleitet werden kann.

Auf dieser Grundlage wurden Aminosäureprofile, Vitaminprofile und Mineralstoffprofile, die mit weiteren Wirkstoffen kombiniert werden können, ermittelt, deren Gesamtkombination eine besonders starke immunstimulierende Wirkung ergibt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine oral zu verabreichende oder einzunehmende Zusammensetzung auf der Basis von freien Aminosäuren, Vitaminen und Mineralstoffen anzugeben, deren Profile insbesondere so ausgelegt sind, daß eine immunstimulierende Wirkung erzielt wird. Ferner sollen die diätetische und pharmazeutische Verwendung dieser Zusammensetzung in Form entsprechender davon abgeleiteter diätetischer und pharmazeutischer Mittel sowie Verfahren zu ihrer Herstellung angegeben werden.

Die Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Die abhängigen Ansprüche betreffen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindungskonzeption.

Bei der Erfindung handelt es sich entsprechend um eine spezielle Kombination von bestimmten Aminosäuren mit bestimmten Vitaminen und bestimmten Mineralstoffen in bestimmten Mengenanteilen. Diese Bestandteile stehen in einem speziell gewählten und ausgewogenen Verhältnis zueinander. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung stellt daher ein bilanziertes System dar, mit dem sich auf diätetischem wie auch auf therapeutischem Wege Immundefizite jeglicher Genese, insbesondere ernährungsbedingte, resorptionsbedingte

und/oder stoffwechselbedingte Immundefizite verhindern bzw. ausgleichen und beheben lassen.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung, die insbesondere zur ergänzenden bilanzierten Diät vorgesehen ist, enthält

- (A) freie Aminosäuren,
- (B) ein oder mehrere Vitamine und
- (C) einen oder mehrere Mineralstoffe;

sie ist hinsichtlich der Grundrezeptur der Aminosäuren dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (A) enthält:

Arginin	0,5 - 5 g
Glutamin	0,5 - 5 g
Lysin	0,5 - 5 g
Cystein	0,05 - 3 g
Methionin	0,5 - 5 g
Glycin	0,1 - 5 g
Ornithin	0,5 - 10 g
Tryptophan	0,1 - 1,5 g
Asparaginsäure	0,5 - 10 g
Tyrosin	0,5 - 10 g
Threonin	0,5 - 5 g
Valin	0,5 - 10 g
Leucin	0,5 - 10 g
Isoleucin	0,5 - 10 g
Prolin	0,5 - 10 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis der betreffenden Aminosäure entspricht.

Anders ausgedrückt bedeuten die zu den einzelnen Verbindungen angegebenen Mengen, die der Tagesdosis entsprechen, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung hinsichtlich der quantitativen Mengenangaben jeweils die pro Tag zu verabreichende Gesamtmenge an Stoffen definiert. Gleiches wie oben für die Komponente (A) definiert

gilt auch für die Komponenten (B) und (C) sowie die später definierten weiteren Komponenten, insbesondere weitere Wirkstoffe, die nachfolgend mit (D) bezeichnet sind.

Die Aminosäuren liegen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen grundsätzlich in der L-Form vor. Nur in Ausnahmefällen können D,L- und D-Aminosäuren eingesetzt werden.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Aminosäure-Grundrezeptur enthält die Zusammensetzung als Bestandteil (A):

Arginin	1 - 3 g
Glutamin	2 - 4 g
Lysin	0,5 - 1,5 g
Cystein	0,1 - 0,2 g
Methionin	0,5 - 1,0 g
Glycin	0,6 - 1,0 g
Ornithin	1,0 - 8 g
Tryptophan	0,2 - 1,0 g
Asparaginsäure	1,0 - 8,0 g
Tyrosin	1,0 - 8,0 g
Threonin	1,0 - 4,0 g
Valin	1,0 - 8,0 g
Leucin	1,0 - 8,0 g
Isoleucin	1,0 - 8,0 g
Prolin	1,0 - 8,0 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis der betreffenden Aminosäure entspricht.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält in Bestandteil (A) freie Aminosäuren. Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung werden bei der Herstellung der Zusammensetzung freie Aminosäuren unabhängig voneinander als solche zugesetzt. Dadurch ist

es möglich, ein entsprechend gewünschtes Aminosäureprofil durch unabhängige Wahl der Mengen der einzelnen freien Aminosäuren in völlig frei wählbarer Weise einstellen zu können.

Dies gilt selbstverständlich auch dann, wenn bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung die freien Aminosäuren nicht einzeln und unabhängig eingebracht werden, sondern in Form eines Aminosäure-Vorgemisches oder in Prämix-Form.

Im Rahmen der Erfindung besteht auch die Möglichkeit, als Quelle für freie Aminosäuren Proteinhydrolysate oder Protein-Teilhydrolysate einzusetzen, deren Gehalt an freien Aminosäuren genau bekannt ist, um durch entsprechende Mischungen die angestrebte Gesamtzusammensetzung des Bestandteils (A) zu erzielen.

Diese Ausführungsform ist besonders dann von Vorteil, wenn die erfindungsgemäße Zusammensetzung für bestimmte Anwendungsfälle auch noch Proteinkomponenten oder zumindest Oligo- oder Polypeptidkomponenten enthalten soll.

Besonders bevorzugt ist jedoch die Zusammenstellung des Bestandteils (A) aus unabhängigen freien Aminosäuren in reiner Form.

Dem Fachmann ist geläufig, daß die Aminosäuren auch in Form entsprechender üblicher Salze eingesetzt werden können; die angegebenen Mengen sind erfindungsgemäß jeweils auf die Aminosäure selbst bezogen.

Vor allem die Aminosäuren Arginin, Ornithin, Lysin und Cystein werden von Herstellern in Form von Hydrochloriden angeboten, da sie in dieser Form gut kristallisieren, stabil sind und sich gut verarbeiten lassen.

Für Anwendungsfälle, in denen eine entsprechende Zufuhr von Salzsäure mit der Zusammensetzung vermieden werden soll, können diese Aminosäuren in Form physiologisch besser geeigneter Salze, etwa als Acetate, Malate oder Tartrate, oder in Form der freien Basen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält vorteilhaft als Komponente (B) ein oder mehrere Vitamine, die ausgewählt sind unter den fett- bzw. öllöslichen Vitaminen

Vitamin A₁

Vitamin A₂

Vitamin D₂

Vitamin D₃

Vitamin E

Vitamin K₁

Vitamin K₂

Vitamin K₃,

jeweils in einer Menge von 1 bis 5 RDA,

wobei die angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht,

sowie den wasserlöslichen Vitaminen

Vitamin B₁

Vitamin B₂

Vitamin B₆

Vitamin B₁₂

Vitamin C

Nicotinsäure

Nicotinsäureamid

Pantothenensäure

Biotin

Folsäure,

jeweils in einer Menge von 1 bis 10 RDA,
wobei die angegebene Menge der zu verabreichenden Tages-
dosis des betreffenden Vitamins entspricht.

Im Rahmen der Erfindung ist es bevorzugt, die Vitamine des Bestand-
teils (B) in folgenden RDA-Mengen einzusetzen:

Vitamin B₂ : 2,0 - 3,0 RDA
Vitamin B₆ : 2,0 - 3,0 RDA
Vitamin B₁₂ : 8,0 - 10,0 RDA
Vitamin C : 4,0 - 6,0 RDA
Vitamin E : 2,0 - 4,0 RDA
Folsäure : 2,5 - 10,0 RDA.

Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden diese
Vitamine in folgenden Tagesdosierungen eingesetzt:

Vitamin B₂ : 2,5 - 2,7 RDA
Vitamin B₆ : 2,0 - 2,3 RDA
Vitamin B₁₂ : 8,5 - 9,0 RDA
Vitamin C : 4,5 - 5,5 RDA
Vitamin E : 2,5 - 3,5 RDA
Folsäure : 5,0 - 7,5 RDA.

Die in den Ansprüchen der vorliegenden Beschreibung angegebenen
RDA (Recommended Dietary Allowance/Recommended Daily Allowan-
ce)-Werte beziehen sich auf die derzeit in der Fachwelt akzeptierten
Empfehlungen der National Academy of Sciences der USA bzw. die
Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung.

Dem Fachmann ist ferner geläufig, daß die RDA-Werte in den meisten
Fällen für Männer und Frauen verschieden und im übrigen altersab-
hängig sind. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung angegebenen

RDA-Werte beziehen sich auf die entsprechenden Empfehlungswerte für Männer im Erwachsenenalter.

Bei der Einnahme oder Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ist es folglich, z.B. aufgrund entsprechender Hinweise auf dem Beipackzettel, in einfacher Weise möglich, eine entsprechend verringerte Tagesdosis etwa für Kinder zu ermitteln, besonders dann, wenn die Tagesdosis an Zusammensetzung in Form von mehreren Dosiereinheiten vorliegt, die zusammen die gesamte Tagesdosis ergeben, z.B. in Form von zwei, drei oder vier Dosiereinheiten, die entsprechend auch mehrmals täglich verabreicht oder eingenommen oder beliebig kombiniert werden können. Besonders bei Pulvern oder Granulaten als Zubereitungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung lassen sich Dosisanpassungen und Dosiskorrekturen leicht, z.B. über die Volumina, vornehmen. Diese Verabreichungsweise der Tagesdosis der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Form von Teilmengen als Dosiereinheiten hat ferner bei mehrmals täglicher Verabreichung oder Einnahme den Vorteil, daß dadurch ausgeglichene Plasmaspiegel an den entsprechenden Wirkstoffen erzielt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten ferner vorteilhaft als Bestandteil (C) einen oder mehrere Mineralstoffe, die ausgewählt sind unter

- den Makroelementen Ca, Na, K, P, S, Mg und Cl
und
- den Mikroelementen (Spurenelementen) F, B, Br, I, Fe, Cu, Mn, Co, Zn, Cr, Mo, V, Se und Si.

Der Bestandteil (C) umfaßt einen oder mehrere Mineralstoffe, die vorteilhaft ausgewählt sind unter

den Makroelementen:

Ca, Mg : 0,2 - 2,5 RDA, vorzugsweise 0,2 - 1,0 RDA;

den Mikroelementen (Spurenelementen):

Cu, Mn, Zn, Cr, V, Mo, Se: 0,2 - 4 RDA,

vorzugsweise 0,2 - 3,5 RDA,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Mineralstoffs entspricht.

Besonders vorteilhaft ist folgende Zusammensetzung des Bestandteils (C):

Makroelement:

Mg : 0,25 - 0,5 RDA;

Mikroelemente (Spurenelemente):

Cu : 1,5 - 2,5 mg

Mn : 1,5 - 2,5 mg

Zn : 8 - 12 mg

Cr : 40 - 60 µg

Mo : 40 - 60 µg

Se : 90 - 110 µg,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Mineralstoffs entspricht.

Neben den Bestandteilen (A), (B) und (C) kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung ferner einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe (D) enthalten, die insbesondere ausgewählt sind unter:

Proteinen

Proteinhydrolysaten

β-Carotin

Zeaxanthin

Lycopin

Lutein
 Adenin
 Cholin
 Arachidonsäure
 Bioflavonoiden
 Hesperidin
 Rutin
 Adenosinphosphaten
 den Co-Salzen von Adenosinphosphaten
 Orotsäure
 D-Gluconsäure-6-[bis(1-methylethyl)]-aminoessigsäureester
 Plastochinon
 Ubichinone
 Carnitin
 Taurin
 Kreatin
 4-Aminobenzoessäure (PABA)
 myo-Inosit
 Liponsäure
 Lecithin
 Pectin
 Superoxiddismutase (SOD)
 Präbiotika
 Probiotika
 einer oder mehreren Kohlenhydratquellen
 einer oder mehreren Lipidquellen.

Die Kohlenhydratquelle ist vorteilhaft ausgewählt unter Inulin, Mono-, Oligo- und Polysacchariden, insbesondere Glucose, Fructose, Saccharose, Lactose, Maltose und Stärke sowie Maltodextrin.

Die Lipidquelle ist vorteilhaft ausgewählt unter natürlichen pflanzlichen und tierischen Fetten und Ölen einschließlich Omega-3- und

Omega-6-Fettsäuren sowie Triglyceriden mittlerer Kettenlänge (MCT) und langkettigen Triglyceriden (LCT).

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung einen oder mehrere der folgenden zusätzlichen Wirkstoffe (D):

β-Carotin : 1 - 5 mg, vorzugsweise 1,5 - 2,5 mg
 Taurin : 0,5 - 5 g, vorzugsweise 0,5 - 1,5 g
 Carnitin : 0,2 - 5 g, vorzugsweise 1,0 - 3,0 g,
 wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Wirkstoffs entspricht.

Eine erfindungsgemäße Zusammensetzung mit besonders guter immunstimulierender Wirkung weist folgende Rahmenezusammensetzung bezüglich der Bestandteile (A), (B), (C) und (D) auf:

(A): Arginin : 1 - 3 g
 Glutamin : 2 - 4 g
 Lysin : 0,5 - 1,5 g
 Cystein : 0,1 - 0,2 g
 Methionin : 0,5 - 1,0 g
 Glycin : 0,6 - 1,0 g;

(B): Vitamin B₂ : 4,0 - 4,4 mg
 Vitamin B₆ : 4,0 - 4,7 mg
 Vitamin B₁₂ : 8,5 - 10,0 µg
 Folsäure : 1,0 - 1,5 mg;
 Vitamin C : 200 - 600 mg
 Vitamin E : 10 - 50 mg;

(C):	Mg	: 75 - 150 mg
	Cu	: 1,5 - 2,5 mg
	Mn	: 1,5 - 2,5 mg
	Zn	: 7 - 15 mg
	Cr	: 40 - 60 µg
	Mo	: 40 - 60 µg
	Se	: 80 - 120 µg;

(D):	β-Carotin	: 1,5 - 2,5 mg
	Taurin	: 1,0 - 3,0 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Stoffs entspricht.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann neben den Bestandteilen (A), (B) und (C) sowie ggf. (D) als Wirkstoffen ferner in der Diätetik und Galenik übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten.

Dem Fachmann stehen eine große Zahl von Additiven für diese Zwecke zur Verfügung, die je nach der Darreichungsform und der angestrebten Resorptionskinetik in dem Fachmann geläufiger Weise ausgewählt werden.

Die folgende Liste geeigneter Additive bzw. Hilfs- und/oder Trägerstoffe ist daher nicht als abschließende Aufzählung zu verstehen:

Isomalt (Palatinit®)
 modifizierte Stärke
 Polyvinylpyrrolidon
 Aromastoffe
 Aromatisierungsmittel
 Citronensäure
 Carrageenan
 Saccharose

Glucose
Fructose
Süßstoffe
Emulgatoren
Stabilisatoren
Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat
Natrium- und Kaliumchlorid
Natrium- und Kaliumiodid
Natrium- und Kaliumfluorid
Calciumcarbonat.

Als Süßstoffe kommen besonders die in der EU zugelassenen Süßstoffe in Betracht, d.h. 2-Sulfobenzoesäureimid, Saccharin-Natrium, Saccharin-Kalium, Saccharin-Calcium, Cyclohexylsulfamidsäure, Natriumcyclamat, Calciumcyclamat, Aspartame und Acesulfam-Kalium.

Weitere geeignete Süßstoffe sind etwa Taumatin sowie Neohesperidin-dihydrochalkon (NHDC).

Als Aromastoffe bzw. Aromatisierungsmittel kommen vor allem übliche Handelsprodukte in Betracht, die dem Fachmann geläufig sind. Die Auswahl der Hilfs- bzw. Trägerstoffe hängt besonders von der vorgesehenen Darreichungsform ab, insbesondere von der Art fester Darreichungsformen.

Im Rahmen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung können bestimmte Inhaltsstoffe auch mehrere Funktionen besitzen; so können beispielsweise Stärken wie Mais- oder Kartoffelstärke oder etwa Maltodextrin sowohl als Kohlenhydratquelle als auch als Hilfs- bzw. Trägerstoffe eingesetzt werden. Ein weiteres Beispiel für eine solche Doppelfunktion ist etwa Lecithin, das neben seiner physiologischen Wirkstofffunktion auch Emulgatorfunktion besitzt.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können grundsätzlich in beliebigen Darreichungsformen vorliegen, wobei im Hinblick auf die Packungsgröße trockene Formen bevorzugt sind, insbesondere Pulver, Granulate, Tabletten, Filmtabletten, Kautabletten, Brausetabletten, Dragees oder Kapseln, besonders Gelatinekapseln.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können jedoch auch in flüssigen Formen als Emulsionen oder Dispersionen oder entsprechende Konzentrate vorliegen, die vorteilhaft mit Wasser oder Getränken verdünnbar sind. Geeignete Emulsionsformen sind O/W-Emulsionen.

Eine auf dem Gebiet der diätetischen Nahrungssupplemente übliche und zugleich wegen der freien Mengenwahl sehr praktische Darreichungsform sind Pulver und Granulate, die entweder aus einem größeren Behälter, z.B. mit einem Dosierlöffel, entnommen werden oder auch in Dosiereinheiten (z.B. in Sachets) abgepackt sein können.

Sachets oder Beutel haben die Vorteile der genauen Dosierung ihres Inhalts und der geschützten und insbesondere feuchtigkeitsdichten Verpackung und damit auch einer entsprechend hohen Haltbarkeit.

Flüssige Darreichungsformen können vorteilhaft in Form entsprechender Konzentrate oder in Form von Getränken (z.B. von 'Powerdrinks') vorliegen.

Wie oben bereits angesprochen, ist es im Rahmen der Erfindung vorteilhaft, die Zusammensetzung, die hinsichtlich ihrer Mengen eine Tagesdosis darstellt, in zwei oder mehr Dosiereinheiten zu unterteilen, um die Verabreichung oder Einnahme zu erleichtern, Dosierungsanpassungen zu ermöglichen bzw. ausgeglichene Plasmaspiegel zu erzielen. Vorteilhaft wird die Zusammensetzung in zwei, drei oder vier Dosiereinheiten aufgeteilt, die der Hälfte, einem Drittel bzw. einem

Viertel der Tagesdosis entsprechen. Eine vorteilhafte Form einer Dosiereinheit ist ein etwa mit einem Meßlöffel abmeßbares Volumen an Pulver oder Granulat oder ein mit einem Meßbecher od. dgl. abmeßbares Flüssigkeitsvolumen. In diesen Fällen ist eine Dosiskorrektur, etwa bei der Anwendung bei Kindern, besonders leicht möglich.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen stellen bereits als solche diätetische Zusammensetzungen dar, die für eine ergänzende bilanzierte Diät geeignet sind. Sie können ferner auch zur Herstellung anderer diätetischer Mittel verwendet werden, in denen die Zusammensetzung als solche neben weiteren Stoffen vorliegt oder verarbeitet ist.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen lassen sich ferner vorteilhaft auch als Arzneimittel sowie zur Herstellung von Arzneimitteln verwenden, die besonders zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Immundefiziten vorgesehen sind, insbesondere im Bereich des darmassoziierten Immunsystems.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, diätetischen Mittel und pharmazeutischen Mittel sind insbesondere für die Verwendung in der Humandiätetik und Humantherapie vorgesehen. Sie können jedoch auch in der Veterinärdiätetik und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in festen Dosierformen können wie folgt hergestellt werden:

Verfahrensweise 1:

- (I) Verwiegen aller Ausgangsstoffe für die Zusammensetzung,
- (II) Mischen der Aminosäuren des Bestandteils (A), gegebenenfalls auch mit den zusätzlichen Wirkstoffen (D),

- (III) Mischen des erhaltenen Gemisches mit einem Vorgemisch der Vitamine des Bestandteils (B) und mit einem Vorgemisch der Mineralstoffe des Bestandteils (C) in beliebiger Reihenfolge
und
- (IV) Mischen des erhaltenen Gemisches mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen
sowie gegebenenfalls
- (V) Aufteilen der erhaltenen Bulkware in Dosiereinheiten.

In Stufe (IV) oder nach Stufe (IV) kann vorteilhaft auch eine Granulierung oder Dragierung vorgenommen werden.

Das in oder nach Stufe (IV) oder (V) erhaltene Produkt kann zu Tabletten oder Kapseln weiterverarbeitet werden.

Verfahrensweise 2:

Eine weitere günstige Verfahrensweise zur Herstellung von Zusammensetzungen in Feststoffform umfaßt folgende Schritte in der angegebenen Abfolge:

- (i) Verwiegen aller Ausgangsstoffe für die Zusammensetzung,
- (ii) Sieben der abgewogenen einzelnen Ausgangsstoffe jeweils über eine Siebmaschine,
- (iii) Zusammenbringen aller Ausgangsstoffe nach dem Sieben in einem Behälter,
- (iv) Mischen der zusammengebrachten Ausgangsstoffe mit einem Containermischer,
- (v) Sieben des in Schritt (iv) erhaltenen Gemisches über eine Siebmaschine
und
- (vi) erneutes Mischen mit einem Containermischer

sowie gegebenenfalls

(vii) Aufteilen der erhaltenen Bulkware in Dosiereinheiten.

Danach schließen sich die üblichen Maßnahmen der Verpackung und Etikettierung an.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren ist es vorteilhaft, zumindest einen Teil der Vitamine (B) und zumindest einen Teil der Mineralstoffe (C) in Form von entsprechenden Vorgemischen einzusetzen.

Die Erfindung wird im folgenden anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert, das sich auf eine besonders vorteilhafte Zusammensetzung bezieht, die eine ausgeprägte immunstimulierende Wirkung aufweist.

Beispiel

Es wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung nach Verfahrensweise 2 hergestellt, die folgende Bestandteile aufweist:

(A):	Arginin	:	2 g
	Glutamin	:	3 g
	Lysin	:	1 g
	Cystein	:	100 mg
	Methionin	:	500 mg
	Glycin	:	700 mg;

(B):	Vitamin B ₂	:	4,2 mg
	Vitamin B ₆	:	4,5 mg
	Vitamin B ₁₂	:	9 µg
	Folsäure	:	1,2 mg
	Vitamin C	:	300 mg
	Vitamin E	:	30 mg;

(C):	Mg	:	100 mg
	Cu	:	2 mg
	Mn	:	2 mg
	Zn	:	10 mg
	Cr	:	50 µg
	Mo	:	50 µg
	Se	:	100 µg;

(D):	β-Carotin:	2 mg
	Taurin	: 1 g.

Diese Zusammensetzung entspricht einer einzunehmenden bzw. zu verabreichenden Tagesdosis der Bestandteile. Sie kann in beliebige Dosiereinheiten aufgeteilt werden.

Sie weist ferner folgende Hilfs- bzw. Trägerstoffe auf:

Isomalt	2 - 3 g, vorzugsweise 2,5 g;
Citronensäure (wasserfrei)	300 - 500 mg, vorzugsweise 450 mg;
Aroma	100 - 200 mg, vorzugsweise 150 mg;
Carrageenan	100 - 300 mg, vorzugsweise 130 mg;
Acesulfam-Kalium	5 - 20 mg, vorzugsweise 10 mg.

Die angegebenen Mengen der Zusatzstoffe beziehen sich wiederum auf die Zusammensetzung, die der Tagesdosis entspricht.

Die Zusammensetzung wird in Sachets abgefüllt.

Neben Anwendungen in der präventiven und kurativen Diätetik, im Wellness-Bereich und im Sport, insbesondere im Bereich des Leistungssports, lassen sich die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch bei Streß und Leistungsdruck und zur Konzentrationssteigerung sowie allgemein auf dem Gebiet der 'Immunonutrition' sehr vorteilhaft einsetzen, beispielsweise bei allergischen Reaktionen, Autoimmunerkrankungen (z.B. Rheuma), Krebs, Strahlenschädigung, Antibiotikaresistenzen, Detoxifizierung, in der Schwangerschaft und der Stillzeit, bei Diabetes, zum Knochenaufbau, zur Wundheilung, bei Prostataerkrankungen sowie etwa bei kardiovaskulären Erkrankungen.

Ansprüche

1. Zusammensetzung, insbesondere zur ergänzenden bilanzierten Diät, auf der Basis von

- (A) freien Aminosäuren,
- (B) einem oder mehreren Vitaminen und
- (C) einem oder mehreren Mineralstoffen,

dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (A) enthält:

Arginin	0,5 - 5 g
Glutamin	0,5 - 5 g
Lysin	0,5 - 5 g
Cystein	0,05 - 3 g
Methionin	0,5 - 5 g
Glycin	0,1 - 5 g
Ornithin	0,5 - 10 g
Tryptophan	0,1 - 1,5 g
Asparaginsäure	0,5 - 10 g
Tyrosin	0,5 - 10 g
Threonin	0,5 - 5 g
Valin	0,5 - 10 g
Leucin	0,5 - 10 g
Isoleucin	0,5 - 10 g
Prolin	0,5 - 10 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis der betreffenden Aminosäure entspricht.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (A) enthält:

Arginin	1 - 3 g
Glutamin	2 - 4 g
Lysin	0,5 - 1,5 g
Cystein	0,1 - 0,2 g

Methionin	0,5 - 1,0 g
Glycin	0,6 - 1,0 g
Ornithin	1,0 - 8 g
Tryptophan	0,2 - 1,0 g
Asparaginsäure	1,0 - 8,0 g
Tyrosin	1,0 - 8,0 g
Threonin	1,0 - 4,0 g
Valin	1,0 - 8,0 g
Leucin	1,0 - 8,0 g
Isoleucin	1,0 - 8,0 g
Prolin	1,0 - 8,0 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis der betreffenden Aminosäure entspricht.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die freien Aminosäuren des Bestandteils (A) unabhängig voneinander als solche zugesetzt sind.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die freien Aminosäuren des Bestandteils (A) gemeinsam oder unabhängig voneinander aus Proteinhydrolysaten oder Protein-Teilhydrolysaten stammen.
5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) ein oder mehrere Vitamine enthält, die ausgewählt sind unter:
 - Vitamin A₁
 - Vitamin A₂
 - Vitamin D₂
 - Vitamin D₃
 - Vitamin E
 - Vitamin K₁
 - Vitamin K₂

Vitamin K₃,

jeweils in einer Menge von 1 bis 5 RDA,

wobei die angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.

6. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) ein oder mehrere Vitamine enthält, die ausgewählt sind unter:

Vitamin B₁

Vitamin B₂

Vitamin B₆

Vitamin B₁₂

Vitamin C

Nicotinsäure

Nicotinsäureamid

Pantothensäure

Biotin

Folsäure,

jeweils in einer Menge von 1 bis 10 RDA,

wobei die angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.

7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) enthält:

Vitamin B₂ : 2,0 - 3,0 RDA

Vitamin B₆ : 2,0 - 3,0 RDA

Vitamin B₁₂ : 8,0 - 10,0 RDA

Vitamin C : 4,0 - 6,0 RDA

Vitamin E : 2,0 - 4,0 RDA

Folsäure : 2,5 - 10,0 RDA,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (B) enthält:
Vitamin B₂ : 2,5 - 2,7 RDA
Vitamin B₆ : 2,0 - 2,3 RDA
Vitamin B₁₂ : 8,5 - 9,0 RDA
Vitamin C : 4,5 - 5,5 RDA
Vitamin E : 2,5 - 3,5 RDA
Folsäure : 5,0 - 7,5 RDA,
wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Vitamins entspricht.
9. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (C) einen oder mehrere Mineralstoffe enthält, die ausgewählt sind unter:
- den Makroelementen Ca, Na, K, P, S, Mg und Cl
und
- den Mikroelementen (Spurenelementen) F, B, Br, I, Fe, Cu, Mn, Co, Zn, Cr, Mo, V, Se und Si.
10. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Bestandteil (C) einen oder mehrere Mineralstoffe enthält, die ausgewählt sind unter:

Makroelementen:
Ca, Mg : 0,2 - 2,5 RDA, vorzugsweise 0,2 - 1,0 RDA;
Mikroelementen (Spurenelementen):
Cu, Mn, Zn, Cr, V, Mo, Se: 0,2 - 4 RDA,
vorzugsweise 0,2 - 3,5 RDA,
wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Mineralstoffs entspricht.

11. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie im oder als Bestandteil (C) enthält:

Makroelement:

Mg : 0,25 - 0,5 RDA;

Mikroelemente (Spurenelemente):

Cu : 1,5 - 2,5 mg

Mn : 1,5 - 2,5 mg

Zn : 8 - 12 mg

Cr : 40 - 60 µg

Mo : 40 - 60 µg

Se : 90 - 110 µg,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Mineralstoffs entspricht.

12. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie ferner einen oder mehrere zusätzliche Wirkstoffe (D) enthält, die ausgewählt sind unter:

Proteinen

Proteinhydrolysaten

β-Carotin

Zeaxanthin

Lycopin

Lutein

Adenin

Cholin

Arachidonsäure

Bioflavonoiden

Hesperidin

Rutin

Adenosinphosphaten

den Co-Salzen von Adenosinphosphaten

Orotsäure
D-Gluconsäure-6-[bis(1-methylethyl)]-aminoessigsäureester
Plastochinon
Ubichinonen
Carnitin
Taurin
Kreatin
4-Aminobenzoessäure (PABA)
myo-Inosit
Liponsäure
Lecithin
Pectin
Superoxiddismutase (SOD)
Präbiotika
Probiotika
einer oder mehreren Kohlenhydratquellen
einer oder mehreren Lipidquellen.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß

- die Kohlenhydratquelle ausgewählt ist unter Inulin, Mono-, Oligo- und Polysacchariden, insbesondere Glucose, Fructose, Saccharose, Lactose, Maltose und Stärke, sowie Maltodextrin und/oder
- die Lipidquelle ausgewählt ist unter natürlichen pflanzlichen und tierischen Fetten und Ölen einschließlich Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sowie Triglyceriden mittlerer Kettenlänge (MCT) und langkettigen Triglyceriden (LCT).

14. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, gekennzeichnet durch einen oder mehrere der folgenden zusätzlichen Wirkstoffe (D):

β -Carotin : 1 - 5 mg, vorzugsweise 1,5 - 2,5 mg
 Taurin : 0,5 - 5 g, vorzugsweise 0,5 - 1,5 g
 Carnitin : 0,2 - 5 g, vorzugsweise 1,0 - 3,0 g,
 wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden
 Tagesdosis des betreffenden Wirkstoffs entspricht.

15. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, gekennzeichnet durch folgende Bestandteile (A), (B), (C) und (D):

(A): Arginin : 1 - 3 g
 Glutamin : 2 - 4 g
 Lysin : 0,5 - 1,5 g
 Cystein : 0,1 - 0,2 g
 Methionin : 0,5 - 1,0 g
 Glycin : 0,6 - 1,0 g;

(B): Vitamin B₂ : 4,0 - 4,4 mg
 Vitamin B₆ : 4,0 - 4,7 mg
 Vitamin B₁₂ : 8,5 - 10,0 µg
 Folsäure : 1,0 - 1,5 mg;
 Vitamin C : 200 - 600 mg
 Vitamin E : 10 - 50 mg;

(C): Mg : 75 - 150 mg
 Cu : 1,5 - 2,5 mg
 Mn : 1,5 - 2,5 mg
 Zn : 7 - 15 mg
 Cr : 40 - 60 µg
 Mo : 40 - 60 µg
 Se : 80 - 120 µg;

(D): β -Carotin : 1,5 - 2,5 mg
Taurin : 1,0 - 3,0 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Stoffs entspricht.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, gekennzeichnet durch folgende Bestandteile (A), (B), (C) und (D):

(A): Arginin : 2 g
Glutamin : 3 g
Lysin : 1 g
Cystein : 100 mg
Methionin : 500 mg
Glycin : 700 mg;

(B): Vitamin B₂ : 4,2 mg
Vitamin B₆ : 4,5 mg
Vitamin B₁₂ : 9 μ g
Folsäure : 1,2 mg
Vitamin C : 300 mg
Vitamin E : 30 mg;

(C): Mg : 100 mg
Cu : 2 mg
Mn : 2 mg
Zn : 10 mg
Cr : 50 μ g
Mo : 50 μ g
Se : 100 μ g;

(D): β -Carotin: 2 mg
Taurin : 1 g,

wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Stoffs entspricht.

17. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sie neben den Bestandteilen (A), (B), (C) und gegebenenfalls (D) als Wirkstoffen ferner übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfs- und/oder Trägerstoffe einen oder mehrere Stoffe enthält, die ausgewählt sind unter:

Isomalt (Palatinit®)
modifizierter Stärke
Polyvinylpyrrolidon
Aromastoffen
Aromatisierungsmitteln
Citronensäure
Carrageenan
Saccharose
Glucose
Fructose
Süßstoffen
Emulgatoren
Stabilisatoren
Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat
Natrium- und Kaliumchlorid
Natrium- und Kaliumiodid
Natrium- und Kaliumfluorid
Calciumcarbonat.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält:

Isomalt	2 - 3 g, vorzugsweise 2,5 g;
Citronensäure (wasserfrei)	300 - 500 mg, vorzugsweise 450 mg;
Aroma	100 - 200 mg, vorzugsweise 150 mg;
Carrageenan	100 - 300 mg, vorzugsweise 130 mg;
Acesulfam-Kalium	5 - 20 mg, vorzugsweise 10 mg,
wobei die jeweils angegebene Menge der zu verabreichenden Tagesdosis des betreffenden Stoffs entspricht.	

20. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von oral zu verabreichenden oder einzunehmenden Dosiereinheiten vorliegt, die jeweils einer Tagesdosis der jeweiligen Bestandteile oder einem Bruchteil der Tagesdosis entsprechen, vorzugsweise einem Viertel, einem Drittel oder der Hälfte der Tagesdosis.
21. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Pulver, Granulat, Emulsion, vorzugsweise als O/W-Emulsion, als Emulsions- oder Dispersionskonzentrat, trinkfertige Flüssigkeit, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Kautabletten oder Brausetabletten, Dragees oder Kapseln, insbesondere Gelatinekapseln, vorliegt.
22. Diätetische Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 enthalten.
23. Pharmazeutische Mittel, insbesondere zur Behandlung von Immundefiziten in der Human- und Veterinärmedizin, dadurch ge-

kennzeichnet, daß sie eine Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21 enthalten.